

Eher unnötig oder in gewissen Situationen hilfreich?

Tumormarker in der Gynäkologie

Tumormarker oder vielmehr Tumor-assoziierte Marker weckten zu Beginn ihrer Entdeckung viel Hoffnung auf eine schnelle Diagnose einer malignen Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt mit einem einfachen Bluttest. Leider haben sich diese Erwartungen nicht erfüllt. Tumormarkern wird mit wenigen Ausnahmen ein immer geringerer Stellenwert in der Diagnose von Krebserkrankungen zugeordnet. Wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität sind sie in der Regel nicht zur Früherkennung einer Krebserkrankung geeignet. In der Verlaufskontrolle und der Früherkennung eines Rezidivs von Tumoren kommt ihnen aber eine gewisse Bedeutung zu.

Les marqueurs tumoraux ou plutôt les marqueurs associés à la tumeur, ont éveillé beaucoup d'espoir pour un diagnostic rapide d'une maladie maligne à un stade précoce avec un simple test sanguin. Malheureusement, ces attentes n'ont pas été respectées. Le rôle associé aux marqueurs tumoraux dans le diagnostic du cancer avec quelques exceptions devient de moins en moins important. En raison d'un manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont généralement pas appropriés pour la détection précoce d'un cancer. Dans le suivi d'une thérapie et dans la découverte précoce de récurrences de tumeurs, ils sont d'une certaine importance.

Tumormarker eignen sich nicht zur Früherkennung einer Krebserkrankung. Sie sollten nur bei Vorliegen richtungsweisender Befunde (inspektorisch, Tastbefunde, Mammographie, Vaginalsonographie), bei Verdacht auf metastasierendes Mammakarzinom (CA-15-3) oder Verdacht auf postmenopausales Ovarialkarzinom (CA 125, HE4) diagnostisch eingesetzt werden. Sie können aber bei der Therapieüberwachung und der Rezidiverkennung hilfreich sein.

Den analytischen Voraussetzungen genügen die Tumormarker indessen durchaus. Die Messwertschwankungen sind grundsätzlich gering. Größere Schwankungen können kurz nach Tumorresektion oder nach Strahlen- oder Chemotherapie (initialer Gewebszerfall führt zu Anstieg) vorkommen. Falsch niedrige Konzentrationen können durch Verdünnungseffekte wie z.B. nach Bluttransfusionen bei Operationen entstehen.

Interpretation der Werte
 Abweichung vom Vorwert (Faustregel)
 <15%: im Bereich der analytischen Varianz
 <30%: Graubereich. Gegebenenfalls zusätzliche Verlaufskontrolle bei entsprechender Klinik
 >30%: Erneute Verlaufskontrolle

Mamma-Karzinom

Beim Mamma-Karzinom wird die Bestimmung eines Tumormarkers aus der Gruppe der Muzine (am gebräuchlichsten CA 15-3) und eventuell zusätzlich CEA empfohlen.



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

CA 15-3

CA-15-3 korreliert wie auch CEA mit der Tumormasse und dem Lymphknotenbefall. Bereits präoperativ erhöhte Werte sind verdächtig für Metastasierung, CEA ist auch bei anderen Tumoren erhöht (Bronchialkarzinom, Gastrointestinal - Tumor, Ovarialkarzinom etc.), und kann bei benignen Mamma-Erkrankungen ebenfalls erhöht sein, jedoch meist nicht über 40 U/l.

CEA

Carzinogenes Embryonales Antigen (CEA) ist vor allem zur Verlaufskontrolle kolorektaler Karzinome und Lungenkarzinome geeignet. Es kann aber auch beim Mamma-Karzinom zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden CEA kann bei Rauchern ohne maligne Erkrankung erhöht sein (max. 20 µg/l).

Beide Tumormarker sind zur Frühdiagnose von Metastasen geeignet. Fernmetastasen in Knochen und Leber können noch vor einem klinischen oder radiologischen Nachweis z.T. mit erheblichem Zeitgewinn (2-8 Monate) angezeigt werden.

Das Therapiemonitoring mit Hilfe von CA 15-3 und CEA zur Überprüfung der Effektivität einer systemischen Therapie ist sinnvoll bei Vorliegen von Fernmetastasen. Bei Anschlägen der Therapie kommt es nach einem evtl. initialen Anstieg (Tumorzerfall) zum kontinuierlich signifikanten Abfall beider Tumormarker.

Neben CA 15-3 gibt es eine ganze Reihe weiterer Marker wie MCA, CA 549, TAG-12, CA M26, CA M29, CA 27.29, die ebenfalls gleiche oder ähnliche Epitope des MUC-1 Antigens entdecken. Die gelegentlich durchgeführte kombinierte Bestimmung mehrerer dieser „Muzin-Tumormarker“ ist sinnlos, da sie ähnliche Strukturen messen und keine zusätzliche Information gewonnen werden kann. Die Bestimmung anderer Muzine (z.B. MCA) ist nicht sinnvoll, da die Sensitivität damit nicht erhöht wird [1].

Bei einer Verlaufskontrolle muss immer der gleiche Muzinmarker beibehalten werden.

HER-2

Zusätzlich zu den Basiswerten der beiden Tumormarker CA 15-3 und CEA sollte auch der Basiswert von HER-2 bestimmt werden. Nach Schätzungen wird HER-2 bei ca 20-30% aller Brustkrebserkrankungen überexprimiert. Her-2 ist für Prognose und Therapie (Trastuzumab) des Mamma-Karzinoms unabdingbar [2].

Estrogen (ER)- und Progesteron (PR)-Rezeptoren

Routine-Bestimmung von ER- α - und PR-Rezeptoren werden bei allen neu diagnostizierten Mammakarzinomen von Expertengremien der ASCO, EGTM, der European Society of Medical Oncology, und dem St. Gallen Consensus Conference Panel empfohlen. Der primäre Zweck der Bestimmung von ER und PR ist das Ansprechen auf eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit entweder frühem oder fortgeschrittenem Brustkrebs zu ermitteln. Zusätzlich kann ER bzw. PR, in Kombination mit anderen Faktoren, auch für prognostische Zwecke verwendet werden. Doch als Prädiktoren für das Outcome der Patientinnen, sind Hormonrezeptoren relativ schwache Faktoren und sind von geringem klinischem Wert bei Lymphknoten-negativen Patientinnen. In Kombination mit etablierten prognostischen Faktoren können Hormonrezeptoren zur Vorhersage des Risikos eines Wiederauftretens verwendet werden, wobei die Patientinnen während der Tumorprogression, einen geänderten Hormonrezeptor und HER2 Status vermutlich durch die adjuvanten Therapien haben können [3] Die Bestimmung des ER- β hat derzeit keine klinische Anwendung.

Chemotherapie oder nicht? Test auf uPA/PAI-1 als mögliche Entscheidungshilfe

Zu den prognostischen Markern zählt uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und dessen Gegenspieler PAI-1. In Studien konnte belegt werden, dass bei Brustkrebs-Patientinnen im Frühstadium, bei denen keine Lymphknoten befallen sind, ein niedriger uPA/PAI-1-Anteil im Tumorgewebe ein zuverlässiger Prognosefaktor für ein niedriges Rückfallrisiko ist [4]. Diesen Patientinnen kann eine begleitende Chemotherapie erspart bleiben, ohne ihr Risiko, erneut zu erkranken, zu erhöhen. Diese Bestimmung wird von den Spezialisten kontrovers beurteilt [5].

BRCA1- und BRCA2 – Gene [6]

Nach Angaben der Task Force des Cancer Genetics Studies Consortium wird keine Empfehlung für oder gegen eine prophylaktische Operation (z. B. Mastektomie oder Ovariectomie) gemacht. Die Leitlinien erklären weiter, dass diese Operationen eine Option für Mutationsträger sind, dass aber Hinweise für einen Nutzen fehlen und Fallberichte das Auftreten von Krebs nach einer prophylaktischen Operation dokumentiert haben. Diese Richtlinien beruhen nur auf Expertenmeinung

In der Nachsorge des Mammakarzinoms empfiehlt die AGO (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie und Brustgesundheit der SGGG) keine Tumormarkerbestimmungen.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom stellt an sich eine sehr seltene Erkrankung dar. Das „Lifetime“-Risiko einer Frau, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 1,5–2,0%. Das Ovarialkarzinom wird jedoch in mehr als 70% der Fälle erst in einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium, d. h. FIGO-Stadium III oder IV, diagnostiziert. Dadurch ergibt sich ein sehr schlechtes durchschnittliches 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur ca. 45%.

Die späte Diagnose des Ovarialkarzinoms liegt einerseits daran, dass der Erkrankungsbeginn meistens asymptomatisch bzw. symptomarm ist und sich erst im Laufe der fortgeschrittenen Erkrankung tumorbedingte unspezifische Spätsymptome einstellen können. Andererseits fehlen derzeit effektive Diagnose-

verfahren zur frühen Erkennung des Ovarialkarzinoms. Da das epitheliale Ovarialkarzinom mit mehr als 85% die eindeutige Mehrheit aller malignen Ovarialtumoren darstellt und sich von malignen nicht-epithelialen Ovarialtumoren teilweise beträchtlich unterscheidet, wird hier nur auf das epitheliale Ovarialkarzinom eingegangen.

CA 125 ist bis heute der wichtigste Tumormarker für das seröse Ovarialkarzinom.

Für muzinöse Ovarialkarzinome ist CA 72-4 häufig der führende Marker, so dass sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose vor der ersten Therapie die kombinierte Bestimmung von CA 125 mit CA 72-4 empfiehlt. Weitere onkologische Biomarker wie TPA, CEA und CASA werden zwar häufig im Rahmen eines Ovarialkarzinoms vermehrt freigesetzt, steigern aber die diagnostische oder differentialdiagnostische Aussagekraft von CA 125 und CA 72-4 beim serösen und muzinösen Ovarialkarzinom nicht.

Bei selten vorkommenden Ovarialkarzinomen wie dem endodermalen Sinustumor kann die Bestimmung von AFP wichtig sein, beim Chorionkarzinom HCG und β HCG sowie beim Granulosa-zelltumor Inhibin. Neuerdings wird auch das Human Epidermis Protein 4 (HE4) [7] verwendet.

CA 125

CA 125 ist bei über 80% aller fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinomen erhöht. Allerdings findet sich ein erhöhtes CA-125 nur bei 50% aller epithelialen Ovarialkarzinome im FIGO-Stadium I. Darüber hinaus ist CA-125 bei ca. 1% aller gesunden Frauen erhöht, unterliegt zyklusabhängigen Schwankungen und kann durch Endometriose, Myome und eine Vielzahl anderer Erkrankungen falsch-positiv sein. Diese falsch-positiven Werte sind von grosser Bedeutung, da sie als ultimative Konsequenz eine histologische Verifizierung der Verdachtsdiagnose „Ovarialkarzinom“ bedingen und somit von weitreichender klinischer Bedeutung sein können.

Bisher ist CA 125 der wichtigste Tumormarker für das seröse Ovarialkarzinom und galt als Standardmarker für die Rezidiverkennung in der Nachsorge dieses Malignoms. Der Wert der Routinebestimmung von CA 125 bei der Nachsorge von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die ein komplettes Ansprechen nach der Erstlinienbehandlung zeigten wurde allerdings durch die Studie von Rustin et al (8) in Frage gestellt. Diese Studie zeigte keinen Überlebensnutzen durch eine frühe Behandlung auf der Grundlage eines erhöhten CA 125 Werts gegenüber denjenigen, welche erst bei Symptomen eines Rezidivs behandelt wurden. Die deutsche AGO rät von einer regelmässigen Bestimmung von CA-125 ab (www.ago-onlin.de). Gemäss den Schweizer AGO Richtlinien kann auf die Bestimmung in Absprache mit der Patientin verzichtet werden, da kein Überlebensvorteil bei der Früherkennung eines Rezidivs besteht.

Als Screeningtest für die Erfassung früher Tumorstadien ist CA 125 wegen ungenügender Sensitivität und Spezifität ungeeignet.

CA 72-4

Dieser Tumormarker kann bei muzinösen Ovarialkarzinomen (ca. 10% aller Ovarialkarzinome) und/oder + CA 19-9 bei CA 125-negativem Ovarialkarzinom zusätzlich bestimmt werden. Er besitzt hier eine höhere Sensitivität als CA125. Erhöhte Werte treten mit hoher Spezifität vor allem beim Magenkarzinom auf. Bei benignen Erkrankungen und Entzündungen findet man nur selten Konzentrationserhöhungen von CA 72-4.

HE4 (Human Epididymis Protein 4) ein neuer Biomarker für das Ovarialkarzinom

Der Tumormarker CA 125 kann auch bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Endometriose, funktionelle Zysten etc.) erhöhte Werte aufweisen. Als neuer biochemischer Marker mit einem im Vergleich zu CA 125 besseren Potential zur Erfassung früher Tumorstadien hat sich HE4 erwiesen. Das HE4 Gen wird in 93% der serösen und 100% der endometrioiden Ovarialkarzinome bereits im Frühstadium überexprimiert. Bei muzinösen und klarzelligen Ovarialkarzinomen findet sich HE4 im Gewebe deutlich seltener [8].

Es bietet beim Ovarialkarzinom den grossen Vorteil, dass es praktisch keine positiven HE4-Werte bei benignen Erkrankungen der Ovarien gibt. HE4 ist sowohl in der Sensitivität, wie auch in der Spezifität dem CA 125 deutlich überlegen.

CASA – Cancer Associated Serum Antigen

CASA ist ein epitheliales Mucin. Es wird unabhängig von CA 125 bei Ovarial- und anderen Epithelaltumoren (z.B. Mamma- und Lungenkarzinome) exprimiert. CASA hat eine geringe Sensitivität von nur 70% beim Ovarialkarzinom und ist damit wesentlich weniger sensitiv als CA 125. Die Spezifität liegt dagegen mit 95% deutlich höher als bei CA 125 (ca 55%). Keinen Einfluss auf die CASA-Konzentration im Serum haben benigne Veränderungen der Brust, Hysterektomie und Oophorektomie, Entzündungen des Beckens, Endometriose. Da CASA und CA 125 unabhängig voneinander beim Ovarialkarzinom exprimiert werden, sind die CASA-Konzentrationen bei benignen Adnextumoren und Ovarialtumoren mit niedrigem malignem Potential meist nicht erhöht.

Erhöhte Werte treten auf bei Ovarialkarzinom Stadium I und II: 14 - 26 % und bei Ovarialkarzinom Stadium III und IV: 67 - 83 %.

Unspezifisch erhöhte Werte finden sich bei Pulmonalen Infektionen bis 56 %, gesunden Frauen (Prämenopause) 1,9 %, gesunden Frauen (Postmenopause) 2,4 %, Raucherinnen, mit fortschreitendem Alter und bei chronischen Atemwegsinfektionen.

Empfehlungen AGO bezüglich Tumormarker beim Ovarialkarzinom:

- Nachsorge von Borderline-Tumoren des Ovar: Bestimmung von CA-125 falls dieser präoperativ erhöht war, bei ansteigendem Tumormarker CT Abdomen

- Nachsorge des Ovarial-Karzinoms: Bestimmung CA-125, Jahr 1-3 alle 3-4 Mte, Jahr 4-5 alle 6 Mte, Jahr 5-10 jährlich
- Keimzelltumoren des Ovar: gleich wie beim Ovarialkarzinom
- Nachsorge des endometrioiden Endometriumkarzinoms: CA 125 falls vor Primärtherapie erhöht Jahr 1-3 alle 6 Monate, Jahr 4,5 alle 6 Monate, Jahr 5-10 jährlich

Weitere gynäkologische Tumore

Beim **Vulvakarzinom** kommt die Bestimmung von SCC - (Squamous Cell Carcioma) Antigen in Frage, falls der Marker vor der Primärtherapie erhöht war. Die Bestimmung von SCC in der Nachsorge des Vulvakarzinoms wird von der AGO nicht empfohlen.

Beim **Zervixkarzinom** können SCC oder CA 125 nützlich sein, falls sie vor der Primärtherapie erhöht waren. Die Bestimmung dieser Marker in der Nachsorge des Zervixkarzinoms wird von der AGO empfohlen.

Bei **Trophoblastentumoren** ist HCG oder β -HCG ein geeigneter Tumormarker, der von der AGO in der Nachsorge des Chorionkarzinoms empfohlen wird.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur:

1. Molina et al: „Tumormarkers in Breast Cancer; EGTM (European Group of Tumormarkers) Recommendations“. Anticancer Res. 1999; 19: 2803-2805
2. Esteva FJ, et al. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2010 ;7:98-107. Epub 2009 Dec 22.
3. Lindström LS et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol. 2012;30:2601-8. Epub 2012 Jun 18.
4. Lamy PJ et al UPA/PAI-1: a tool for breast cancer treatment individualization. Biology, clinical implications and quantitative assays. Bull Cancer. 2010;97:341-8
5. HarbeckN, Thomssen C. A new look at node negative breast cancer. Oncologist 2011;16 Suppl 1:51-60
6. Maxwell KN and Domchek SM. Cancer treatment according to BRCA1 and BRCA2 mutations. Nat Rev Clin Oncol. 2012; doi: 10.1038/nrclinonc.2012.123. Epub ahead of print
7. Molina R et al HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases Tumour Biol. 2011;32:1087-95. Epub 2011 Aug 24
8. Escudero JM et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases.Clin Chem. 2011;57:1534-44. Epub 2011 Sep 20.

Take-Home Message

- ◆ Tumormarker eignen sich nicht zur Früherkennung
- ◆ Sie sollten nur bei Vorliegen entsprechender klinischer Befunde zur Therapieüberwachung eingesetzt werden, sofern der Marker vor der Primärtherapie erhöht war
- ◆ Möglicherweise können sie zur Früherkennung eines Rezidivs eingesetzt werden
- ◆ Hormonrezeptoren und HER2 sollten initial bei jedem Mammakarzinom entsprechend den Empfehlungen verschiedener Expertengremien ermittelt werden
- ◆ Beim Ovarialkarzinom ist CA 125 der klassische Marker. Ein neuer, spezifischerer, aber weniger gut evaluierter Test ist HE4.

Message à retenir

- ◆ Les marqueurs tumoraux ne sont pas adaptés pour le dépistage précoce d'un cancer
- ◆ Ils doivent être mesurés uniquement dans la présence de signes cliniques appropriés pour le suivi thérapeutique, à condition que le marqueur soit élevé avant la thérapie primaire
- ◆ Peut être ils peuvent jouer un rôle dans la détection précoce de récédives
- ◆ Les récepteurs hormonaux et de HER2 doivent être déterminés pour chaque type de cancer du sein selon les recommandations de divers comités d'experts
- ◆ Pour le cancer de l'ovaire le marqueur CA 125 est le test classique. Un nouveau marqueur plus spécifique, mais moins bien évalué est le test de HE4